

ADSORPTIVE REMOVING AGENT FOR beta2-MICROGLOBULIN

Patent number: JP2180273
Publication date: 1990-07-13
Inventor: EGAWA KAZUFUMI; others: 02
Applicant: TONEN CORP
Classification:
- **international:** A61M1/36; B01J20/04
- **european:**
Application number: JP19880333917 19881231
Priority number(s):

Abstract of JP2180273

PURPOSE:To lighten the dialysis amyloidosis disease of a patient treated with artificial dialysis by adsorption-removing the beta2-microglobulin in blood serum by constituting the title agent from the hydroxyapatite particle agglomeration body which substantially has a spherical shape and has an average particle diameter of 20-5,000 μ m and a continuous fine hole having a diameter of 3-200nm inside.

CONSTITUTION:The average diameter of a hydroxyapatite particle agglomeration body which constitutes the beta2-microglobulin adsorptive removing agent is 20-5,000 μ m, preferably 100-500 μ m. When the average particle diameter is less than 20 μ m, closure is easily generated in the use in a column, and on the contrary, if the average diameter is larger than 5,000 μ m, the adsorption faculty of the beta2-microglobulin reduces. The average diameter can be measured by taking a microscopic photograph of a sample and measuring the particle diameter of the photograph. The hydroxyapatite particle which constitutes the adsorptive removing agent has a continuous thin hole having a diameter of 10-200nm, preferably 20-50nm inside.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平2-180273

⑬ Int.Cl.⁸A 61 M 1/36
B 01 J 20/04

識別記号

3 3 3

庁内整理番号

7180-4C
6939-4G

⑭ 公開 平成2年(1990)7月13日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 β_2 -マイクログロブリンの吸着除去剤

⑯ 特 願 昭63-333917

⑰ 出 願 昭63(1988)12月31日

⑱ 発 明 者 江 川 和 文 埼玉県入間郡大井町西鶴ヶ岡1-3-1 東亜燃料工業株式会社総合研究所内

⑲ 発 明 者 森 省 一 埼玉県入間郡大井町西鶴ヶ岡1-3-1 東亜燃料工業株式会社総合研究所内

⑳ 発 明 者 吉 沢 昌 夫 埼玉県入間郡大井町西鶴ヶ岡1-3-1 東亜燃料工業株式会社総合研究所内

㉑ 出 願 人 東 燃 株 式 会 社 東京都千代田区一ツ橋1丁目1番1号

㉒ 代 理 人 弁 理 士 谷 川 英 次 郎

明 細 書

1. 発明の名称

 β_2 -マイクログロブリンの吸着除去剤

2. 特許請求の範囲

(1) 平均粒径が20 μ mないし5000 μ m、内部に直径が3nmないし200nmの連続細孔を有する実質的に球状のヒドロキシアパタイト粒子集合体から成る β_2 -マイクログロブリンの吸着除去剤。

(2) 前記細孔の直径が20nmないし50nmである請求項1記載の吸着除去剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

この発明は、 β_2 -マイクログロブリンの吸着除去剤に関する。

〔従来の技術〕

長期人工透析患者の合併症の1つである透析アミロイド症は、患者血液中に存在する低分子量(分子量11,800)のタンパク質である β_2 -マイクログロブリンの骨組織への蓄積による四肢末梢の疼痛である。

透析アミロイドーシス症の要因物質として β_2 -マイクログロブリンが確認されたのは比較的近年であり、その除去法としてろ過透析膜やイオン交換樹脂を用いる方法が試みられている。しかしながら、従来より提案されている方法では、 β_2 -マイクログロブリンのみを選択的に満足できる程度に除去することが困難であり、新しい β_2 -マイクログロブリンの除去吸着剤が望まれている。例えば、特開昭63-15960号公報によれば、 β_2 -マイクログロブリンの吸着除去剤としてブルスハイト結晶粒子を出発物質として加熱処理及びアルカリ処理して得られる結晶粒子を使用することが開示されているが、かかる結晶粒子では分離効果が未だ十分でなく、粒径も10 μ m程度のものであるから圧損が高く十分な分離ができない。また、特開昭63-15961号によれば、粒径は、5 μ m~2000 μ mと大きく、圧損は解決されたが細孔分布が特定されていないので分離効果については未だ十分でない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

従って、本発明の目的は、 β_2 -ミクログロブリンを選択的に十分に除去することができる β_2 -ミクログロブリンの除去吸着剤を提供することである。

〔問題点を解決するための手段〕

本願発明者らは、鋭意研究の結果、特定の粒径、細孔径及び形状を有するヒドロキシアパタイト粒子集合体を用いると、 β_2 -ミクログロブリンを選択的に吸着することができることを見出し本発明を完成した。

ヒドロキシアパタイトがタンパク質を吸着する性質は古くから知られているが、その吸着は、リボタンパク質、アルブミン等、大分子量タンパク質が中心で、 β_2 -ミクログロブリンのような低分子量タンパク質のみを選択的に吸着することは困難であった。本願発明者らは、内部に30 nm前後の細孔を有する球状ヒドロキシアパタイト顆粒による分子ふるい効果を利用し、 β_2 -ミクログロブリンを選択的に吸着させることができることを見出した。

きいと β_2 -ミクログロブリンの吸着能力が低下する。平均粒径は、試料の顕微鏡写真を撮りその写真より粒径を測定することにより測定することができる。

本発明の吸着除去剤を構成するヒドロキシアパタイト粒子は、内部に直径10 nmないし200 nm、好ましくは20 nmないし50 nmの連続細孔を有する。連続細孔径が上記範囲よりも大きくても小さくても β_2 -ミクログロブリンを選択的に吸着除去することができない。なお、粒子の細孔径は特願昭63-58059号に示すような水銀圧入法により測定することができる。

また、本発明の吸着除去剤を構成するヒドロキシアパタイト粒子の細孔容積は50%以上であることが好ましく、80%以上であることがさらに好ましい。細孔容積が50%未満では β_2 -ミクログロブリンの吸着能力が低下する。

本発明の吸着除去剤を構成するヒドロキシアパタイト粒子は実質的に球状である。粒子の形状が球状からはずれると充填率が低下し、かつ、均

すなわち、本発明は、平均粒径が20 μ mないし5000 μ m、内部に直径が3 nmないし200 nmの連続細孔を有する実質的に球状のヒドロキシアパタイト粒子集合体から成る β_2 -ミクログロブリンの吸着除去剤を提供する。

〔発明の効果〕

本発明により、 β_2 -ミクログロブリンを選択的に満足できる程度に除去することができる。従って、本発明の β_2 -ミクログロブリン吸着除去剤に人工透析時の患者血清を通過させ、血清中の β_2 -ミクログロブリンを吸着除去することができ、それによって人工透析患者の透析アミロイドシスを軽減することができる。

〔発明の具体的説明〕

本発明の β_2 -ミクログロブリン吸着除去剤を構成するヒドロキシアパタイト粒子集合体の平均粒径は20 μ mないし5000 μ m、好ましくは100 μ mないし500 μ mである。平均粒径が20 μ mよりも小さいとカラムでの使用時に閉塞が生じ易く、また、逆に平均粒径が5000 μ mよりも大

きな充填が困難となり吸着力に影響を及ぼす。

本発明の吸着除去剤を構成するヒドロキシアパタイト粒子集合体は、例えば、特願昭63-58059号に記載された方法により製造することができる。すなわち、従来より周知の方法により製造された針状ヒドロキシアパタイト結晶のスラリーを、特定条件下で攪拌することにより、球状ヒドロキシアパタイトが得られ、さらに必要に応じて焼成することにより製造することができる。すなわち、ヒドロキシアパタイト結晶のスラリー（10～60重量%）を密閉容器内において回転翼により10～300 rpmの回転数により1時間ないし20時間攪拌を行ない、得られた球状のヒドロキシアパタイト粒子を100℃ないし900℃で焼成することにより得ることができる。

本発明の β_2 -ミクログロブリン吸着除去剤は、例えばこれをカラム又はシリンジ等の容器に充填し、人工透析時の患者血清を通過させて使用することができる。この際、カラムに充填する吸着除去剤の量は、特に限定されないが、通常10 g

ないし1000 g、好ましくは300 g ないし500 g であり、流通させる患者血清の流量は通常10 ml/分ないし100 ml/分、好ましくは10 ml/分ないし30 ml/分である。

以下、本発明を実施例に基づきより詳細に説明する。もっとも、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

【実施例】

実施例 1

ヒドロキシアパタイト粒子集合体の製造

ヒドロキシアパタイト結晶の28重量%スラリーを回転翼により80 rpmの回転数で8時間攪拌し、球状のヒドロキシアパタイト粒子集合体を得た。さらに、同粒子を電気炉を用いて500℃で3時間焼結を行なった。

得られたヒドロキシアパタイト粒子集合体の平均粒径及び細孔径を測定したところ、平均粒径は200 μm ないし500 μm 、細孔径は20 nmないし30 nmであった。平均粒径及び細孔径の測定は具体的には以下のようにして行なった。すなわ

ち、平均粒径はミクロメーターを組み込んだ顕微鏡により測定した。また、細孔径は水銀圧入ポリシメーター(Micromeritics Autopore 9200、島津製作所製)により測定した。また、得られたヒドロキシアパタイト粒子集合体を顕微鏡にて観察したところ、各粒子は実質的に球状であった。

実施例 2

β_2 -ミクログロブリンの吸着除去(バッチ法)

ヒト β_2 -ミクログロブリン(尿由来)0.15 mgをウシ血清3.0 mlに溶解して約50 ppm相当の模擬患者血清を調製し、10 ml三角フラスコ内で、実施例1で得られたヒドロキシアパタイト粒子1.0 ml(約0.65 g)と共にマグネット回転子によるスターラー攪拌(約200 rpm)を90分開行なった。その後、 β_2 -ミクログロブリンを常法であるSRID法(抗 β_2 -ミクログロブリンヤギ血清による一次免疫拡散法)により β_2 -ミクログロブリンの量を定量したところ、約70%の β_2 -ミクログロブリンの吸着効果が見られた。また、同時に実施したアルブミン及び総タンパク質

の吸着状況はそれぞれ18%、28%であった。なお、総タンパク質は屈折計法により、アルブミンはBCG法により定量した。

これらの結果から、本発明の β_2 -ミクログロブリン吸着除去剤は、 β_2 -ミクログロブリンを選択的に吸着することがわかる。

実施例 3

β_2 -ミクログロブリンの吸着除去(連続法)

実施例1で得られたヒドロキシアパタイト粒子0.65 gを1.0 mlシリンジに充填したカラムに実施例2で調製した模擬患者血清を、マイクロフィーダーを用い、0.08 cc/min.の割合で通過させた。通過時間と、シリンジを通過した後の模擬血清中の β_2 -ミクログロブリン量、総タンパク質量及びアルブミン量を15分間隔で測定した。結果を下記表に示す。

表 1 β_2 -ミクログロブリン吸着による減少状況(%)

時間(分)	内訳	減少状況(%)		
		総対量(100%)	β_2 -ミクログロブリン	アルブミン
90		62.5 mg/dl	7.6 g/dl	3.29 g/dl
60		29.6	72.3	84.5
45		32.0	75.0	84.8
30		34.4	75.9	85.7
15		40.8	78.6	90.1
0		37.6	84.8	95.0
0		100	100	100

これらの結果から、本発明の β 、 γ -マイクログロブリン吸着除去剤は、 β 、 γ -マイクログロブリンを選択的に吸着することがわかる。

特許出願人 東亜燃料工業株式会社

特許出願人代理人 弁理士 谷川 英次郎

